

⑫

# DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

⑲ Numéro de dépôt: 85400252.4

⑤① Int. Cl.<sup>4</sup>: **C 07 C 125/065**  
**C 07 D 295/20**

⑳ Date de dépôt: 14.02.85

③① Priorité: 16.02.84 FR 8402327  
16.02.84 FR 8402326

④③ Date de publication de la demande:  
25.09.85 Bulletin 85/39

⑧④ Etats contractants désignés:  
AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

⑦① Demandeur: SOCIETE NATIONALE DES POUDRES ET  
EXPLOSIFS  
12, quai Henri IV  
F-75181 Paris Cedex 04(FR)

⑦② Inventeur: Barcelo, Gérard  
3, rue Mozart Résidence Clare-joie  
F-91700 Sainte-Genevieve des Bois(FR)

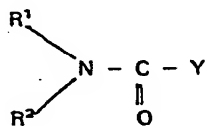
⑦② Inventeur: Senet, Jean-Pierre  
79, rue de la Gare Herbeaulliers-Buthiers  
F-77760 La Chapelle La Reine(FR)

⑦② Inventeur: Sennyey, Gérard  
1, Place des 4-Pavés Saint-Aubin  
F-91190 Gif Sur Yvette(FR)

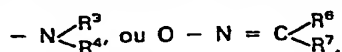
⑦④ Mandataire: Jomard, Annick et al,  
Société Nationale des Poudres et Explosifs 12 quai Henri  
IV  
F-75181 Paris Cedex 04(FR)

⑤④ Procédé de préparation de dérivés de l'acide carbamique.

⑤⑦ L'invention concerne un procédé de préparation de dérivés de l'acide carbamique de formule:



dans laquelle R<sup>1</sup> ou R<sup>2</sup> représente un atome d'hydrogène, un radical aliphatique, cycloaliphatique, hétérocyclique, saturé ou non, substitué ou non ou R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> forment ensemble un cycle et Y représente les groupes OR, SR,



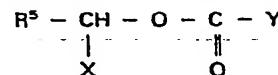
R étant un radical substitué ou non, aliphatique, cycloaliphatique, saturé ou non, ou aromatique, R<sup>3</sup> et R<sup>4</sup> un atome d'hydrogène, un radical aliphatique, cycloaliphatique, araliphatique, aromatique, hétérocyclique ou forment ensemble un cycle et R<sup>6</sup> et R<sup>7</sup> représentent un radical aliphatique.

cycloaliphatique substitué ou non, saturé ou non, un atome d'hydrogène, un radical alkylthio, un radical alkyloxy.

Selon le procédé on fait réagir un composé de formule



avec un dérivé α-halogéné de formule



à une température de -5° à 150°C en présence d'un accepteur d'acide halohydrique.

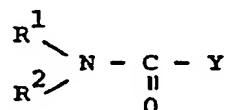
Les carbamates, thiocarbamates ou urées obtenus sont très utiles en particulier comme pesticides.

EP 0 155 862 A1

## 1

Procédé de préparation de dérivés de l'acide carbamique

L'invention concerne un nouveau procédé de préparation de dérivés de l'acide carbamique. Plus précisément elle concerne un procédé de  
 5 préparation des dérivés de formule :



dans laquelle Y représente le reste d'un alcool, d'un mercaptan ou  
 10 d'une amine, qui sont par conséquent des carbamates, thiocarbamates ou des urées.

Les procédés les plus couramment utilisés pour préparer ces composés sont par exemple pour les carbamates et thiocarbamates la réaction  
 15 d'un chloroformiate ou thiochloroformiate sur une amine comme décrit dans l'article des Chemical Review de 1964, 64, pages 656-663 ou celle d'un chlorure de carbamyle ou d'un isocyanate sur un alcool, un phénol ou un mercaptan (Grignard - traité de Chimie Organique - tome XIV, page 20-31).

20 Les urées quant à elles sont obtenues le plus souvent par réaction d'un isocyanate ou d'un chlorure de carbamyle sur une amine. Lorsqu'elles sont symétriques elles peuvent également être préparées par phosgénation d'une amine (Grignard - tome XIV - pages 85,30).

25 Cependant, ces différents procédés ne permettent pas toujours de préparer les composés souhaités ou ils sont d'une mise en oeuvre difficile.

Certaines matières premières sont :

- instables, c'est le cas d'un certain nombre de chloroformiates tel que, par exemple, le chloroformiate de furfuryle, de tertibutyle, de p-méthoxybenzyle ;

- 5        - toxiques comme les isocyanates, le phosgène et surtout les chlorures de carbamyle légers qui sont cancérogènes,  
      - ou polluantes telles que les thiochloroformiates légers.

Des recherches pour trouver des voies nouvelles ont été effectuées.

10

Quelques composés ont été préparés par réaction du carbonate de diméthyle ou d'éthyle et de phényle sur l'aniline en présence d'un catalyseur comme le nitrate d'uranyle mais les rendements sont très faibles, il est nécessaire de chauffer le mélange à haute température : 100° (brevet US 3 763 217), les sous-produits sont obtenus en quantité importante.

15

Le carbonate de diphényle ne réagit pas sur les amines pour donner un carbamate, sauf en présence de catalyseur tel que l'hydroxy-2-pyridine (Noboru Yamazaki et Todao Igudi, Fukuji Higashi, journal of Polymer Science - vol. 17 pages 835-841 (1979)).

20

D'autres agents de carbamation ont été proposés tels que :

- 25        - les azides. Leur synthèse s'effectue en plusieurs étapes et est délicate. Ils peuvent se décomposer de façon explosive, comme l'azide de BOC (Angew, Chem., Ind. Ed. Engl. 16 1977 n°2),

- quelques essais ont été effectués avec des carbonates très particuliers tels que les carbonates mixtes de p-nitrophényle. Les produits secondaires obtenus sont difficiles à éliminer,

30

- les dicarbonates. Leur synthèse est très délicate et coûteuse. C'est en particulier le cas du dicarbonate de tertibutyle. De plus, un reste protecteur est perdu,

- les fluoroformiates, mais leur préparation est difficile parce qu'elle impose le recours à des matières premières, non commerciales, délicates à manipuler, telles que ClCOF ou BrCOF.

35

La réaction de certains carbamates avec des amines a été étudiée. L'urée n'est obtenue qu'après chauffage à des températures élevées de l'ordre de 150° à 230° et à condition d'utiliser un catalyseur (Phillip Adams et Franck A. Baron, Chemical Review - 1965 page 574).

5

Dans ces différents procédés il se forme toujours un alcool ou un phénol qui est très souvent difficile à éliminer et la réaction est réversible.

10. Dans certains cas l'urée ne peut absolument pas être préparée. Ainsi par réaction du N-imidazole carbamate d'éthyle sur l'éthylamine, on obtient le N-éthyl carbamate d'éthyle et l'imidazole, et non l'urée.

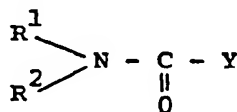
15. Ce bref aperçu montre les limites des procédés classiques et le peu de résultats obtenus par les voies nouvelles.

20. Il était donc souhaitable de disposer d'un procédé général de préparation des dérivés de l'acide carbamique, plus facile à mettre en oeuvre tant en ce qui concerne l'emploi de composés de départ moins dangereux, que, les conditions opératoires et l'élimination des sous-produits.

25. Le procédé selon la présente invention est applicable à la préparation d'un grand nombre de dérivés de l'acide carbamique et convient particulièrement lorsque les autres voies d'accès à ces dérivés conviennent mal.

L'invention concerne un procédé de préparation des dérivés de l'acide carbamique de formule générale :

30



dans laquelle  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  identiques ou différents représentent :

35. - un atome d'hydrogène,  
- un radical aliphatique ou araliphatique, linéaire ou ramifié saturé ou insaturé, substitué ou non,

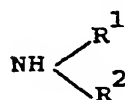
- un radical cycloaliphatique saturé ou insaturé, substitué ou non,

- un radical hétérocyclique saturé ou non, substitué ou non, ou forment ensemble avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés un cycle substitué ou non, saturé ou non, qui peut comporter un ou plusieurs autres hétéroatomes et qui peut faire partie d'un système cyclique,

Y représente les groupes OR, SR,  $-N \begin{smallmatrix} R^3 \\ R^4 \end{smallmatrix}$  ou  $O-N=C \begin{smallmatrix} R^6 \\ R^7 \end{smallmatrix}$

- 10 dans lesquels R représente un radical aliphatique ou araliphatique, linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, substitué ou non, un reste cycloaliphatique saturé ou insaturé, substitué ou non, un reste aromatique substitué ou non,  $R^3$  et  $R^4$  identiques ou différents représentent : un atome d'hydrogène, un radical aliphatique, araliphatique,
- 15 cycloaliphatique ou hétérocyclique, saturé ou non, substitué ou non, un radical aromatique substitué ou non, ou forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés, un hétérocycle, pouvant comporter un ou plusieurs autres hétéroatomes, substitué ou non, saturé ou non, et  $R^6$  et  $R^7$  identiques ou différents représentent un radical
- 20 aliphatique ou cycloaliphatique, linéaire ou ramifié, substitué ou non, saturé ou non, ou représentent mais pas en même temps, un atome d'hydrogène, un radical alkylthio, un radical alkyloxy.

Ce procédé consiste à faire réagir en présence d'un accepteur d'acide halohydrrique, à une température comprise entre  $-5^\circ$  et  $150^\circ$ , un composé aminé hydrogéné de formule :



avec un dérivé  $\alpha$ -halogéné de l'acide carbonique de formule :

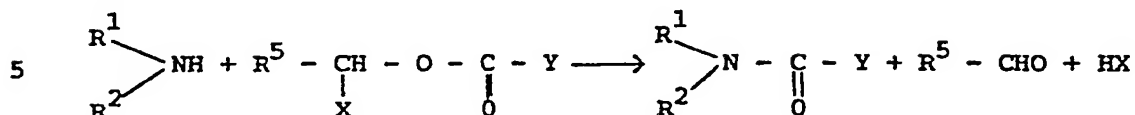


dans lesquelles  $R^1$ ,  $R^2$  et Y ont les significations précédentes, X représente un atome de fluor, chlore ou brome et  $R^5$  représente un atome d'hydrogène, un reste aliphatique, araliphatique ou cycloaliphatique, saturé ou insaturé, substitué ou non, un reste aromatique

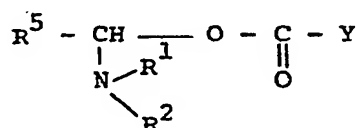
35 substitué ou non.

On peut effectuer la réaction en présence ou non d'un solvant.

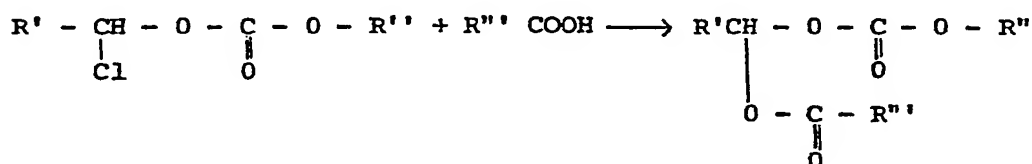
Le schéma réactionnel peut s'écrire :



On constate que, de façon surprenante, il y a élimination de HX, mais pas avec fixation du reste amine  $\begin{array}{c} R^1 \\ \diagup \\ N \\ \diagdown \\ R^2 \end{array}$  sur le carbone porteur de l'halogène pour former :



comme on pouvait normalement s'y attendre et comme c'est le cas, par exemple, dans la réaction d'un carbonate  $\alpha$ -chloré avec un acide



(ASTRA - Brevet FR 2 201 870)

Au contraire, selon notre procédé il y a coupure du dérivé  $\alpha$ -halogéné, fixation du groupe  $Y - \underset{\substack{|| \\ O}}{C}$  sur le reste du composé aminé et formation de l'aldéhyde  $R^5CHO$ .

Comme composé aminé hydrogéné de départ, de formule :  $\begin{array}{c} R^1 \\ \diagup \\ R^2 \end{array} > NH$  on peut

utiliser l'ammoniac, la plupart des amines primaires ou secondaires connues.

De préférence lorsque  $R^1$  ou  $R^2$  représente un radical aliphatique, il comporte de 1 à 20 atomes de carbone.  $R^1$  et  $R^2$  peuvent également signifier un radical cycloaliphatique ou araliphatique, pouvant comporter jusqu'à 50 atomes de carbone, par exemple un benzyle, ou former ensemble un hétérocycle par exemple un cycle pipéridino, morpholino, imidazolyle.

Les substituants de  $R^1$  et  $R^2$  peuvent être des groupes variés tels que des groupes hydrocarbonés, des groupes fonctionnels acide, alcool, ester, éther, mercapto ou amino.

5 Comme amines intéressantes on peut citer la méthylamine, la diéthylamine, la di n-butylamine, l'isobutylamine, la n-octylamine, l'éthanolamine, la benzylamine, la N-méthyl-N-benzylamine, la pipéridine, l'imidazole, l'hexaméthylèneimine, la morpholine, la diéthanolamine.

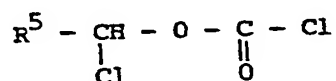
10 Les acides aminés naturels ou synthétiques optiquement actifs ou non ou racémiques utilisés en synthèse peptidique conviennent bien également.

On peut citer par exemple la L-phénylalanine, la L-proline, la glycine, 15 la L-tyrosine, la L-sérine, l'acide L-aspartique, la proline, le glycinate d'éthyle, la phénylglycine.

Le deuxième composé de départ utilisé peut être un carbonate, thio-carbonate ou un carbamate  $\alpha$ -halogéné. De préférence il est  $\alpha$ - 20 chloré.

Sa préparation peut être effectuée par différents procédés connus, par exemple, pour les dérivés chlorés par réaction d'un chloroformiate  $\alpha$ -chloré de formule :

25



sur un composé hydroxylé ou sur un mercaptan, comme décrit dans 30 l'article de M. Matzner, R. Kurkijy et R. J. Cotter (Chem. Rev. 64, pages 651-654 (1964)) ou sur une amine, par le procédé décrit dans la demande européenne n° 45 234 ou 83.401766.7.

Les chloroformiates  $\alpha$ -chlorés eux-mêmes sont préparés très simple- 35 ment par le procédé de phosgénation des aldéhydes revendiqué dans la demande européenne n° 40153.

Le radical  $R^5$  est de préférence un radical léger tel qu'un radical aliphatique constitué de 1 à 4 atomes de carbone qui peut être substitué, de préférence par des atomes d'halogène et surtout de chlore. Les radicaux méthyle et trichlorométhyle sont particulièrement appréciés.

5

Le radical R du carbonate ou thiocarbonate est très varié. Ce peut être

- un radical aliphatique de préférence comportant de 1 à 12 atomes de carbone, tel qu'un méthyle, éthyle ou tertiobutyle, qui peut être substitué par exemple par un radical hétérocyclique tel qu'un furyle,
- un radical araliphatique par exemple un benzyle,
- un noyau aromatique substitué ou non faisant ou non partie d'un système cyclique, tel que le phényle, le 2,3 dihydro-2,2 diméthyl-7 benzofuranyle.

15

Le radical R dans toutes ses significations peut-être substitué par un ou plusieurs groupes



C'est en particulier lorsque l'amine de départ est un acide aminé, un des groupes protecteurs de la fonction amine habituellement utilisé dans la synthèse peptidique, tels que le tertiobutyle, le benzyle, le paranitrobenzyle, le 9-fluorénylméthyle, le trichloro-2,2,2 éthyle, le triméthylsilyléthyle, le furfuryle. Les carbonates  $\alpha$ -chlorés et de tertiobutyle sont dans ce cas particulièrement appréciés.

25

30  $R^3$  et  $R^4$  présents dans le carbamate  $\alpha$ -chloré de départ représentent par exemple un atome d'hydrogène, le radical méthyle ou forment ensemble et avec l'atome d'azote auquel ils sont attachés un cycle imidazolyle. Ainsi l' $\alpha$ -chloroéthoxycarbonylimidazole et le N-méthyl-carbamate de tétrachloro-1,2,2,2 éthyle sont particulièrement appréciés.

35

$R^6$  et  $R^7$  représentent en particulier un atome d'hydrogène, un radical

méthylthio, un radical aliphatique en  $C_1$  à  $C_{12}$  ou cycloaliphatique pouvant comporter 30 atomes de carbone. Les substituants de  $R^6$  et  $R^7$  peuvent être des radicaux hydrocarbonés, des groupes comprenant des hétéroatomes, en particulier le soufre.

5

Un dégagement d'hydracide halogéné  $HX$  se produisant au cours de la réaction, la présence d'un accepteur d'acide est nécessaire pour éliminer cet acide.

10 L'accepteur d'acide peut être une base organique ou minérale.

Parmi les bases préférées on peut citer l'hydroxyde de sodium ou de potassium, le carbonate ou bicarbonate de sodium ou de potassium, l'oxyde de magnésium, le sulfite de sodium qui sont généralement mis en oeuvre sous forme de solutions aqueuses, les amines tertiaires  
15 telles que la triéthylamine, la pyridine ou la  $N,N$ -diméthylaniline, l'amine de départ elle-même de formule  $\begin{matrix} R^1 \\ R^2 \end{matrix} > NH$ .

20 La quantité de substance basique introduite dans le milieu doit être suffisante pour neutraliser la totalité de l'acide libéré. On utilise de préférence un léger excès par rapport à la quantité stoechiométrique.

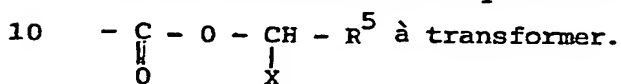
25 La réaction selon l'invention est de préférence effectuée en milieu solvant. on utilise généralement un ou plusieurs solvants inertes vis-à-vis des réactifs. On les choisit de préférence parmi les solvants aliphatiques chlorés tel que le dichlorométhane ou le dichloro-1,2 éthane, les éthers cycliques ou non, par exemple le tétrahydrofur, le dioxanne, l'acétone, la pyridine, l'acétonitrile, le  
30 diméthylformamide, les alcools tels que l'éthanol ou le tertibutanol. Le milieu réactionnel peut contenir une certaine quantité d'eau, nécessaire par exemple à la dissolution des bases minérales.

35 La température de réaction dépend de la nature du solvant et de la réactivité des composés de départ. Elle est comprise entre  $-5^\circ$  et  $150^\circ C$ . Elle est le plus souvent comprise entre  $0^\circ$  et  $30^\circ C$  pour la

réaction des carbonates et thiocarbonates avec les amines et entre 30° et 100°C pour la réaction des carbamates.

Les composés de départ sont généralement utilisés en quantité stoechiométrique. Il est préférable d'utiliser un léger excès d'un des deux réactifs.

Lorsque l'amine de départ est utilisé comme accepteur d'acide, on utilise au moins deux équivalents d'amine par groupement



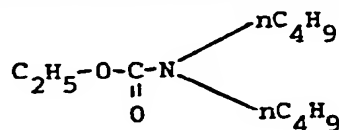
L'ordre d'introduction des réactifs n'est pas une caractéristique fondamentale de l'invention. Cependant lorsque l'amine est primaire et qu'elle est également employée comme base acceptrice d'acide on préfère l'introduire à la suite de l'autre composé de départ.

Le procédé de l'invention permet l'obtention aisée de nombreux composés dont certains sont préparés avec beaucoup de difficulté par les méthodes habituelles. Ces composés sont très utiles comme produits pharmaceutiques, comme pesticides tels le CARBOFURAN, le N-méthylcarbamate de diméthyl-3,4 phényle, l'ALDICARBE, le CARBARYL pour les carbamates, le BUTYLATE, l'EPTC, le MOLINATE pour les thiocarbamates, le CHLORTOLURON, le MONURON pour les urées, ou comme intermédiaires de synthèse peptidique tels les carbamates d'acides aminés, par exemple, on peut citer la synthèse de l'ASPARTAM (Tetrahedron, Vol. 39 n° 24, pages 4121 à 4126 - 1983 - B. Yde & Al.)

L'invention est illustrée par les exemples qui suivent.

30

35

Exemple 1 - Préparation du N,N-di-n-butylcarbamate d'éthyle

5

On ajoute, goutte à goutte, une solution de 26 g (0,2 mole) de di n-butylamine dans 20 ml de tétrahydrofuranne (THF) anhydre à une solution de 15,2 g (0,1 mole) de carbonate d' $\alpha$ -chloroéthyle et d'éthyle  $\text{CH}_3\text{CH}(\text{Cl})\text{OCOCH}_2\text{CH}_3$  dans 80 ml de THF.

10

L'addition est réalisée sous agitation à 20°C. La réaction est légèrement exothermique et on observe la formation d'un précipité de chlorhydrate de dibutylamine.

15 On agite pendant deux heures à 20°C, on élimine le précipité par filtration et on évapore le THF.

On reprend le résidu avec 200 ml de dichlorométhane, on lave avec 50 ml d'une solution aqueuse saturée de  $\text{KHCO}_3$  puis avec 50 ml d'eau.

Après séchage sur sulfate de magnésium, on élimine le solvant par évaporation et on distille sous pression réduite.

20

On obtient ainsi 15,1 g (rendement 75%) du carbamate attendu.

Point d'ébullition (Pt Eb) : 78-80°C/40 Pa (0,3 mm Hg)

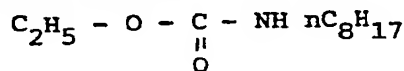
25 I R :  $\sqrt{C} = 0$  :  $1700 \text{ cm}^{-1}$

RMN  $\text{H}^1$  : 0,9-1,7 ppm (17 H) massif C- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_3$

3,2 ppm (4 H) triplet N- $\text{CH}_2$

4,1 ppm (2 H) quadruplet O- $\text{CH}_2$

30

Exemple 2 - Préparation du N-n-octylcarbamate d'éthyle

On ajoute une solution refroidie à 5-10°C de 7,6 g (0,05 mole) de

35

carbonate d' $\alpha$ -chloroéthyle et d'éthyle dans 10 ml de THF à une solution refroidie également à 5-10°C de 12,9 g (0,1 mole) de n-octylamine dans 40 ml de THF.

Après l'addition effectuée sous agitation, on laisse revenir le

- 5 mélange à la température ambiante et on le maintient à cette température pendant 2 heures sous agitation.

Après l'élimination du précipité par filtration et évaporation du solvant, on reprend avec 50 ml d'éther éthylique, on filtre à nouveau et on lave la phase étherée avec 50 ml d'eau.

- 10 Après séchage sur sulfate de magnésium, on élimine le solvant par évaporation et on distille sous pression réduite.

On obtient ainsi 8,64 g (rendement 86%) du carbamate attendu.

Pt Eb : 110°C/40 Pa (0,3 mm Hg)

15

I R :  $\sqrt{C=O}$  1700  $\text{cm}^{-1}$   
 $\sqrt{N-H}$  3300  $\text{cm}^{-1}$

RMN  $H^1$  : 0,1 - 1,7 ppm (18 H) massif  $(CH_2)_nCH_3$

- 20 3,2 ppm (2 H) quadruplet N-CH<sub>2</sub>

4,1 ppm (2 H) quadruplet O-CH<sub>2</sub>

5,2 ppm (1 H) massif NH-C-  
 $\parallel$   
 O

- 25 Exemple 3 - Préparation du N-n-octylcarbamate d'éthyle

Dans un réacteur, on introduit 6,5 g (0,05 mole) de n-octylamine, 30 ml de THF, 10 ml d'eau et 10 g de carbonate de potassium K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.

- 30 On ajoute ensuite goutte à goutte sous agitation en maintenant la température à 5-10°C, 7,6 g (0,05 mole) de carbonate d' $\alpha$ -chloroéthyle et d'éthyle en solution dans 5 ml de THF.

On laisse revenir le mélange à la température ambiante et on le maintient sous agitation à cette température pendant une heure.

On ajoute 50 ml d'eau saturée en chlorure de sodium, on extrait avec

- 35 2 fois 40 ml d'éther éthylique, on rassemble et on sèche les phases étherées sur sulfate de magnésium.

Après élimination du solvant par évaporation et distillation sous pression réduite, on recueille 7,4 g (74%) du carbamate attendu.

Pt Eb : 110-112°C/40 Pa (0,3 mm Hg).

5

Exemple 4 - Préparation du N,N-di-n-butylcarbamate d'éthyle

Dans une solution de 6,5 g (0,05 mole) de di-n-butylamine et de 5,56 g (0,055 mole) de triéthylamine dans 40 ml de THF, on ajoute  
10 goutte à goutte, sous agitation, en maintenant la température à 5-10°C, 8,4 g (0,055 mole) de carbonate d' $\alpha$ -chloroéthyle et d'éthyle en solution dans 10 ml de THF.

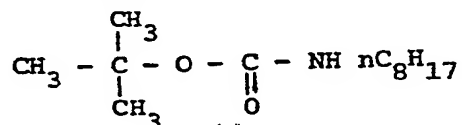
On laisse revenir le mélange à la température ambiante et on le maintient sous agitation à cette température pendant 2 heures.

15 Après élimination du précipité par filtration, évaporation du solvant et distillation sous pression réduite, on recueille 6,3 g (rendement 63%) du carbamate attendu.

Pt Eb : 76°C/26,6 Pa (0,2 mm Hg)

20

Exemple 5 - Préparation du N-n-octylcarbamate de tertibutyle



25

a/ Synthèse du carbonate d' $\alpha$ -chloroéthyle et de tertibutyle

Dans un réacteur refroidi à + 5°C, on introduit 600 ml de dichlorométhane, 43,7 g (0,59 mole) de tertibutanol et 94,7 g (0,66 mole)  
30 de chloroformiate d' $\alpha$ -chloroéthyle.

On ajoute ensuite goutte à goutte, sous agitation, en maintenant la température entre 10 et 20°C, 57 g (0,72 mole) de pyridine.

On agite 4 heures à température ambiante.

Le milieu réactionnel est lavé avec 100 ml d'une solution aqueuse  
35 1 N d'acide chlorhydrique, 200 ml d'une solution saturée en  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , 2 fois 100 ml d'eau glacée.

La phase organique est recueillie et séchée sur sulfate de magnésium. Après évaporation du solvant et distillation sous pression réduite, on obtient 91,5 g (86%) de carbonate d' $\alpha$ -chloroéthyle et de tertio-butyle.

5

Pt Eb : 88°C/2,7 kPa (20 mm Hg)

I R :  $\sqrt{C} = 0$  1750  $\text{cm}^{-1}$

10 RMN  $H^1$  : 1,5 ppm (9 H)  $(CH_3)_3 - C -$  singulet  
 1,8 ppm (3 H) doublet  $CH_3 - \underset{\substack{| \\ Cl}}{C}$   
 6,4 ppm (1 H) quadruplet  $- O \underset{\substack{| \\ Cl}}{CH} -$

15

b/ Réaction du carbonate d' $\alpha$ -chloroéthyle et de tertio-butyle avec la n-octylamine

On ajoute goutte à goutte une solution de 52 g (0,4 mole) de n-octylamine dans 60 ml de THF anhydre à une solution de 36,2 g (0,2 mole) de carbonate d' $\alpha$ -chloroéthyle et de tertio-butyle dans 120 ml de THF.

L'addition est réalisée sous agitation à + 10°C.

On agite pendant environ quinze heures à température ambiante, on élimine les composés insolubles par filtration et on évapore le THF.

On reprend le résidu avec 400 ml de dichlorométhane, on lave avec 100 ml d'une solution aqueuse 1 N d'HCl, 200 ml d'eau, 100 ml d'une solution aqueuse saturée de  $KHCO_3$  puis avec 100 ml d'eau.

Après séchage sur sulfate de magnésium, on élimine le solvant par évaporation et distille sous pression réduite.

On obtient ainsi 36,52 g (rendement 80%) du carbamate attendu.

Pt Eb : 142°C/200 Pa (1,5 mm Hg)

35 I R :  $\sqrt{C} = 0$  1690  $\text{cm}^{-1}$   
 $\sqrt{NH}$  3340  $\text{cm}^{-1}$

14

RMN  $H^1$  : 0,1 - 1,3 ppm (15 H) massif  $C-(CH_2)_n CH_3$   
 1,4 ppm (9 H) singulet  $(CH_3)_3 - C$   
 3,0 ppm (2 H) quadruplet  $CH_2 - N$   
 4,7 ppm (1 H) massif  $NH - \underset{\underset{O}{\parallel}}{C} -$

5

c/ Préparation du carbonate de chlorométhyle et de tertio-butyle

On procède comme dans l'exemple 5 a/. A partir de 7,4 g (0,1 mole)  
 10 de tertio-butanol, 15,48 g de chloroformiate de chlorométhyle et  
 8,1 ml de pyridine, on obtient 9,2 g (55%) de carbonate de tertio-  
 butyle et de chlorométhyle.

Pt Eb : 82°C/2 kPa (15 mm Hg)

15

RMN  $H^1$  : 1,4 ppm  $(CH_3)_3 - C$ , s  
 5,8 ppm  $CH_2 - Cl$ , s

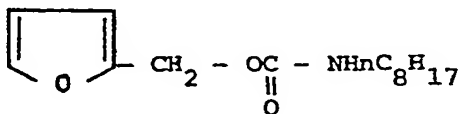
I R :  $\int C = O$  1750  $cm^{-1}$

20

d/ Réaction du carbonate de chlorométhyle et de tertio-butyle avec  
 la n-octylamine

On opère comme en 5 b/ mais en remplaçant le carbonate de 1-chloro-  
 25 éthyle et tertio-butyle par le carbonate de chlorométhyle et tertio-  
 butyle. A partir de 6,5 g de n-octylamine et 8,5 g de carbonate de  
 chlorométhyle et tertio-butyle, on obtient 4,3 g (38%) de carbamate  
 de tertio-butyle et n-octyle identique au précédent (5 b/).

30 Exemple 6 - Préparation du N-n-octylcarbamate de furfuryle



35

a/ Synthèse du carbonate d' $\alpha$ -chloroéthyle et de furfuryle

On opère comme à l'exemple 5 a/ mais en introduisant goutte à goutte 0,22 mole de chloroformiate d' $\alpha$ -chloroéthyle dans une solution de

5 0,2 mole d'alcool furfurylique et 0,24 mole de pyridine dans 200 ml de dichlorométhane.

On recueille 35,55 g (rendement 87%) de carbonate d' $\alpha$ -chloroéthyle et de furfuryle.

10 Pt Eb : 94-98°C/13,3 Pa (0,1 mm Hg)

I R :  $\sqrt{C} = 0 \quad 1750 \text{ cm}^{-1}$

RMN  $H^1$  : 1,8 ppm (3 H) doublet  $CH_3 - C$

15 5,2 ppm (2 H) singulet  $CH_2O$

6,3 - 6,6 ppm (3 H) massif  $H - C =$  et  $H - C \begin{smallmatrix} O \\ \diagup \end{smallmatrix} - Cl$

7,5 ppm (1 H) massif  $H - C \begin{smallmatrix} // \\ \diagdown \end{smallmatrix} O$

b/ Réaction du carbonate d' $\alpha$ -chloroéthyle et de furfuryle avec

20 la n-octylamine

On opère comme à l'exemple 5 b/ mais avec 10,2 g (0,05 mole) du carbonate précédent dans 30 ml de THF et 12,9 g (0,1 mole) de n-octylamine dans 15 ml de THF.

25 On obtient 11,05 g (rendement 87%) du carbamate attendu.

Pt Eb : 162°C/66,6 Pa (0,5 mm Hg), Pt fusion (Pt F) : 29°C

I R :  $\sqrt{C} = 0 \quad 1700 \text{ cm}^{-1}$

$\sqrt{NH} \quad 3340 \text{ cm}^{-1}$

30

RMN  $H^1$  : 0,7 à 1,5 ppm (15 H) massif  $(CH_2)_n CH_3$

3,1 ppm (2 H) quadruplet  $CH_2N$

4,9 ppm (1 H) massif large NH

5,0 ppm (2 H) singulet  $CH_2O$

35 6,4 ppm (2 H) massif  $H - C =$

7,4 ppm (1 H) massif  $H - C \begin{smallmatrix} // \\ \diagdown \end{smallmatrix} O$

Exemple 7 - Préparation du N-n-octylcarbamate de furfuryle

Dans un réacteur, on introduit 6,5 g (0,05 mole) de n-octylamine, 30 ml de THF et 20 ml d'une solution aqueuse de  $K_2CO_3$  5 M.

- 5 On introduit ensuite goutte à goutte, sous agitation, en maintenant la température à 5 - 10°C, 11,25 g (0,055 mole) de carbonate d' $\alpha$ -chloroéthyle et de furfuryle.

On laisse le mélange revenir à température ambiante et on le maintient sous agitation à cette température pendant 18 heures.

- 10 On ajoute 50 ml d'eau saturée en chlorure de sodium, extrait avec 2 fois 40 ml d'éther éthylique, on rassemble et on sèche les phases étherées sur sulfate de magnésium.

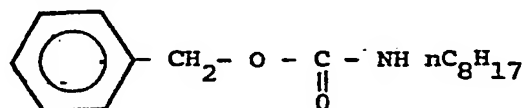
Après élimination du solvant et distillation sous pression réduite, on recueille 9,5 g (75%) du carbamate attendu.

15

Pt Eb : 142°C/26,6 Pa (0,2 mm Hg)

Exemple 8 - Préparation du N-n-octylcarbamate de benzyle

20

a/ Synthèse de carbonate d' $\alpha$ -chloroéthyle et de benzyle

- 25 On opère comme à l'exemple 5 a/ mais avec 200 ml de dichlorométhane, 21,6 g (0,2 mole) d'alcool benzylique, 31,6 g (0,22 mole) de chloroformiate d' $\alpha$ -chloroéthyle et 0,2 mole de pyridine.

- 30 On recueille ainsi 40,5 g (rendement 94%) de carbonate d' $\alpha$ -chloroéthyle et de benzyle.

Pt EB : 100°C/66,6 Pa

I R :  $\sqrt{C=O}$  1760  $\text{cm}^{-1}$

35

RMN  $H^1$  : 1,8 ppm (3 H) doublet  $CH_3-$   
 5,2 ppm (2 H) singulet  $CH_2$   
 6,4 ppm (1 H) quadruplet  $O - CH - Cl$   
 7,3 ppm (5 H) singulet protons aromatiques

5

b/ Réaction du carbonate d' $\alpha$ -chloroéthyle et de benzyle avec la n-octylamine

On opère comme à l'exemple 5 b/ mais avec 19,4 g (0,15 mole) de n-octyl-amine dans 30 ml de THF et 16,2 g (0,075 mole) du carbonate précédent dans 40 ml de THF.

On obtient 17,7 g (rendement 90%) du carbamate attendu.

Pt Eb : 180°C/66,6 Pa (0,5 mm Hg)

15

Pt F. : 33 - 34°C

I R :  $\sqrt{C=O}$  1680  $cm^{-1}$   
 $\sqrt{N-H}$  3380  $cm^{-1}$

20

RMN  $H^1$  : 0,7 à 1,5 ppm (15 H) massif  $(CH_2)_n CH_3$

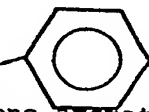
3,1 ppm (2 H) quadruplet  $CH_2N$

4,8 ppm (1 H) singulet NH

5,1 ppm (2 H) singulet  $CH_2$

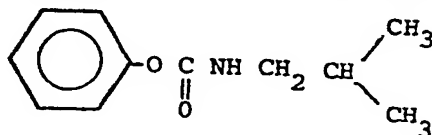
25

7,3 ppm (5 H) singulet protons aromatiques



Exemple 9 - Préparation du N-isobutylcarbamate de phényle

30



a/ Synthèse du carbonate d' $\alpha$ -chloroéthyle et de phényle

On opère comme à l'exemple 5 a/ mais avec 500 ml de dichlorométhane, 47 g (0,5 mole) de phénol, 79 g (0,55 mole) de chloroformiate d' $\alpha$ -chloroéthyle et 0,5 mole de pyridine.

On recueille ainsi 94,23 g (94%) de carbonate d' $\alpha$ -chloroéthyle et de phényle.

Pt Eb : 110°C/66,6 Pa (0,5 mm Hg)

5

I R :  $\sqrt{C} = 0$  1770  $\text{cm}^{-1}$

RMN  $H^1$  : 1,7 ppm (3 H) doublet  $\text{CH}_3$

6,35 ppm (1 H) quadruplet  $\text{CH-Cl}$

10

7,0 à 7,3 ppm (5 H) massif protons aromatiques

b/ Réaction du carbonate d' $\alpha$ -chloroéthyle et de phényle avec l'isobutylamine

15 On opère comme à l'exemple 7 mais avec 7,3 g (0,1 mole) d'isobutylamine, 35 ml d'une solution aqueuse de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  5M et 20,1 g (0,1 mole) du carbonate précédent.

Après élimination du solvant et recristallisation dans l'éther de pétrole, on obtient 12,5 g (65%) du produit attendu.

20

Pt F : 66 - 67°C

I R :  $\sqrt{C} = 0$  1710  $\text{cm}^{-1}$

NH : 3400  $\text{cm}^{-1}$

25

RMN  $H^1$  : 0,9 ppm (6 H) doublet  $\text{CH}_3$

1,8 ppm (1 H) multiplet  $\text{CH} \begin{matrix} \text{Me} \\ \text{Me} \end{matrix}$

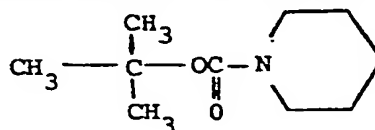
3,1 ppm (2 H) triplet  $\text{CH}_2 - \text{N}$

5,3 ppm (1 H) singulet large NH

30

7,0 à 7,3 (5 H) massif protons aromatiques

Exemple 10 - Préparation de la tertibutyloxycarbonyl pipéridine



35

On opère comme à l'exemple 7 mais avec 8,5 g (0,1 mole) de pipéridine, 60 ml de THF, 20 ml d'une solution aqueuse saturée en  $K_2CO_3$  et (0,11 mole) de carbonate d' $\alpha$ -chloroéthyle et de tertibutyle.

On agite 2 heures seulement. On recueille 14,8 g (80%) du carbamate attendu

Pt Eb : 96 - 98°C/2 kPa (15 mm Hg)

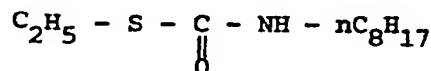
I R :  $\sqrt{C} = 0$  1690  $cm^{-1}$

10

RMN  $H^1$  : 1,3 - 1,6 ppm (15 H) -  $CH_2$  -,  $CH_3$  -  
3,3 ppm (4 H)  $CH_2N$

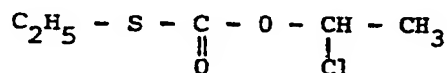
Exemple 11 - Préparation de N-n-octylcarbamate de S-éthyle

15



a/ Préparation du thiocarbonate d' $\alpha$ -chloroéthyle et de S-éthyle

20



25 on opère comme à l'exemple 5 a/ mais en introduisant 31,5 g (0,22 mole) de chloroformiate d' $\alpha$ -chloroéthyle dans une solution de 12,4 g (0,2 mole) d'éthanéthiol et 15,8 g (0,2 mole) de pyridine dans 200 ml de dichlorométhane.

30 On obtient 21,1 g (62,5%) de thiocarbonate d' $\alpha$ -chloroéthyle et de S-éthyle.

Pt Eb : 110°C/5,86 kPa (44 mm Hg)

35 I R :  $\sqrt{C} = 0$  1720  $cm^{-1}$

20

RMN  $H^1$  : 1,3 ppm triplet  $CH_3$   
 1,75 ppm doublet  $CH_3$   
 2,8 ppm quadruplet  $CH_2 - S$   
 6,5 ppm quadruplet  $O - CHCl$

5

b/ Réaction du thiocarbonate d' $\alpha$ -chloroéthyle et de S-éthyle  
avec la n-octylamine

On opère comme à l'exemple 7 mais avec 6,5 g (0,05 mole) de n-octyl-  
 10 amine, 30 ml de THF, 20 ml d'une solution aqueuse de  $K_2CO_3$  5M et  
 8,43 g (0,05 mole) du thiocarbonate précédent.  
 On recueille ainsi 5,3 g (49%) du thiocarbamate attendu.

Pt Eb : 146-152°C/66,6 Pa (0,5 mm Hg)

15

I R :  $\sqrt{C} = O$  1650  $cm^{-1}$   
 $\sqrt{NH}$  3300  $cm^{-1}$

20

RMN  $H^1$  : 0,7 à 1,6 ppm (18 H) massif  $(CH_2)_nCH_3$   
 2,8 ppm (2 H) quadruplet  $CH_2S$   
 3,1 ppm (2 H) pseudo triplet  $CH_2N$   
 3,2 ppm (1 H) singulet large NH

Exemples 12 à 19 - Préparation de différents carbamates de benzyle

25

Dans ces exemples on fait réagir le carbonate d' $\alpha$ -chloroéthyle et  
 de benzyle selon le mode opératoire de l'exemple 7 avec des amines  
 primaires ou secondaires variées.

30 Les conditions de température et de durée de réaction, les propriétés  
 physiques des produits obtenus et les rendements sont indiqués sur  
 le tableau I.

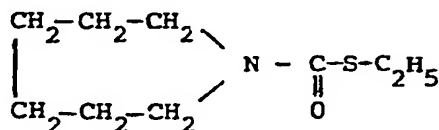
35

TABLEAU I

Ex. n°	Amines utilisées	Temps	Tempé- rature	Produits obtenus	pt d'ébullition [pt fusion]	rendements en produits purifiés
12		5 h	20°C		175°C/13,3 Pa [64°C]	84%
13		4 h	20°C		165°C/133,3 Pa	87%
14		2 h	20°C		96°C/66,7 Pa	99%
15		2 h	20°C		128°C/66,7 Pa	97%
16		3 h	20°C		140°C/13,3 Pa	84%
17		18 h	20°C		130°C/133,3 Pa	50%
18		5 h	20°C		170°C/66,7 Pa	74%
19		2 h	20°C		165°C/66,7 Pa	87%

Exemple 20 - Préparation du N,N-hexaméthylène thiocarbamate de S-éthyle - (MOLINATE)

5

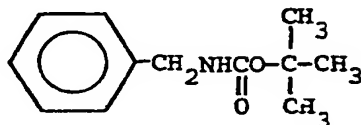


On opère comme à l'exemple 11 par réaction du thiocarbonate d' $\alpha$ -chloroéthyle et de S-éthyle avec l'hexaméthylène imine.

- 10 On obtient le "MOLINATE" avec un rendement de 70% en produit distillé (Pt Eb : 141°C/1,7 kPa (13 mm Hg))

Exemple 21 - Préparation du N-benzylcarbamate de tertio-butyle

15



a/ Synthèse du carbonate de tétrachloro-1,2,2,2 éthyle et de tertio-butyle.

20

- On ajoute en une seule fois 9,9 g (0,04 mole) de chloroformiate de tétrachloro-1,2,2,2 éthyle à une solution de tertibutanol (3 g ; 0,04 mole) dans le dichlorométhane (50 ml). On refroidit à 0°C et on
- 25 ajoute goutte à goutte 3,2 g (0,04 mole) de pyridine. On agite 4 heures à température ambiante. On ajoute alors 20 ml d'eau glacée, on sépare la phase organique et on lave avec 20 ml d'eau glacée. On sèche sur sulfate de magnésium et on évapore le solvant. On obtient
- 30 11,3 g d'un solide blanc (rendement : 99%) que l'on recristallise dans l'éther de pétrole (rendement 87% ; Pt F : 70°C), et l'on obtient 9,9 g du carbonate purifiée.

Pt Eb : 96°C/866 Pa (6,5 mm Hg)

35 I R :  $\sqrt{\text{C}=\text{O}}$  1770  $\text{cm}^{-1}$

RMN  $H^1$  ( $CDCl_3$ , TMS) : 1,5 (s,  $CH_3$ )      6,7 (s, CH)

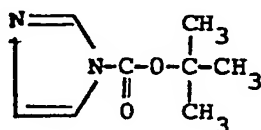
b/ Réaction du carbonate précédent avec la benzylamine.

- 5 On dissout 1,1 g (0,01 mole) de benzylamine dans 20 ml de THF et on ajoute 3 ml de carbonate de potassium 5 M en solution aqueuse.

On ajoute alors à 5°C 2,9 g (0,01 mole) de carbonate de tertiobutyle et tétrachloréthyle en solution dans 5 ml de THF. On agite une heure  
 10 à 20°C, on décante la phase organique, on lave avec 10 ml d'une solution aqueuse saturée en NaCl. On sèche la phase organique, on évapore et on distille : on obtient 2,0 g du carbamate attendu (rendement : 96%) ; Pt Eb : 103°C/6,7 Pa (0,05 mm Hg).  
 On recristallise dans l'éther de pétrole et on obtient 1,84 g du  
 15 carbamate attendu (89%) ; Pt F = 54°C (Litt = 53-54°C)

Exemple 22 - Préparation du tertiobutyloxycarbonylimidazole

20



- On ajoute à 0°C 5 g (17,5 mmole) de carbonate de tertiobutyle et de tétrachloro-1,2,2,2 éthyle dissout dans 10 ml de THF à une solution  
 25 d'imidazole (1,2 g ; 17,6 mmole) dans le THF (20 ml) en présence d'une solution aqueuse 5 M (5 ml) de carbonate de potassium. On agite une heure à 20°C, on décante et on lave avec 10 ml d'une solution aqueuse saturée en NaCl. Après séchage et évaporation des solvants on distille le résidu obtenu, on obtient : 2,55 g (rendement  
 30 86%)

Pt Eb : 64°C/133,3 Pa (1 mm Hg)

Pt F : 43°C

35

Exemple 23 - Préparation du (2,3-dihydro-2,2-diméthyl-7-benzofuranyl)-  
N-méthyl carbamate (CARBOFURAN)

5 a/ Synthèse du carbonate de 1-chloro-éthyle et 2,3-dihydro-2,2-  
diméthyl-7-benzofuranyle.

On ajoute en une seule fois 21,5 g (0,15 mole) de chloroformiate de  
1-chloroéthyle à une solution de 2,3-dihydro-2,2-diméthyl-7-benzofu-  
ranol (24,6 g ; 0,15 mole) dans le dichlorométhane (150 ml). On  
10 refroidit entre 0 et 5°C et on ajoute goutte à goutte 12 g (0,15  
mole) de pyridine. On agite 3 heures à 20°C. On lave alors la phase  
organique avec 2 x 50 ml d'eau glacée. On sèche sur sulfate de  
magnésium et on évapore le solvant. On obtient une huile jaune que  
l'on distille. On récupère alors 34,1 g du carbonate attendu (rende-  
15 ment 84%).  
Pt Eb = 127°C/66,6 Pa (0,5 mm Hg).

b/ Réaction du carbonate précédent avec la méthylamine

20 On dissout 5,4 g (0,02 mole) du carbonate précédent dans le THF  
(20 ml). On ajoute alors 10 ml d'une solution aqueuse de  $K_2CO_3$   
environ 5 M puis 1,7 ml (0,02 mole) d'une solution de méthylamine à  
40% dans l'eau. On agite 15 heures à 20°C. On décante et on lave la  
phase organique avec une solution saturée de NaCl. On évapore le  
25 solvant et on cristallise dans le méthylcyclohexane. On obtient  
3,5 g du carbamate souhaité (rendement 79%).  
Pt F = 148°C.

c/ On opère comme en a/ puis b/ mais en remplaçant la pyridine par  
30 la N,N-diméthylaniline et en ne distillant pas le carbonate intermé-  
diaire. A partir de 16,4 g de 2,3-dihydro-2,2-diméthyl-7-benzofuranol  
on obtient alors 16,8 g (76%) de CARBOFURAN. Pt F = 147°C.

Exemple 24 - Préparation de la N-méthyl, N'-pipéridinyluréea/ Synthèse du N-méthyl carbamate de tétrachloro-1,2,2,2 éthyle.

5 On ajoute goutte à goutte 34,7 ml (0,4 mmole) de méthylamine (en solution aqueuse à 40%) à une solution maintenue à 0°C de 49,4 g (0,2 mole) de chloroformiate de tétrachloro-1,2,2,2 éthyle dans le dichlorométhane (150 ml). On agite ensuite deux heures à température ambiante. On lave la phase organique avec 2 x 100 ml d'eau, on sèche  
10 sur sulfate de magnésium.

Le produit cristallise par évaporation du solvant, on obtient 42,6 g du carbamate attendu (rendement 88%)

Pt F = 105 - 106°C

15 RMN  $H^1$  : 2,75 ( $CH_3-N$ )

5,2 (NH)

6,7 (CH-Cl)

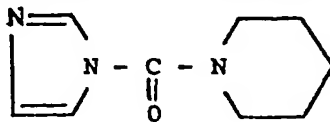
IR :  $\nu_{C=O}$  1760  $cm^{-1}$

20 b/ Synthèse de la N-méthyl, N'-pipéridinylurée

On dissout 4,83 g (0,02 mole) du carbamate précédemment obtenu dans 30 ml de THF et 5 ml d'eau saturée avec  $K_2CO_3$ . On ajoute 1,7 g (0,02 mole) de pipéridine à cette solution maintenue à 10°C et on agite 4 heures à température ambiante. On décante et on lave la phase orga-  
25 nique avec (50 ml d'eau saturée de Na Cl. On sèche sur sulfate de magnésium, on évapore et on distille le résidu. On obtient 1,8 g d'urée (rendement 63%).

Pt Eb : 110°C/6,7 Pa (0,05 mm Hg)

30 Exemple 25 - Préparation de l'imidazolyldicarbonylpipéridine

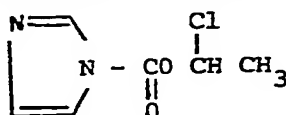


35 a/ Synthèse de l' $\alpha$ -chloroéthoxycarbonylimidazole

On ajoute goutte à goutte 28,6 g (0,2 mole) de chloroformiate d' -  
chloroéthyle à une solution de 27,2 g (0,4 mole) d'imidazole dans  
200 ml de dichlorométhane refroidie par un bain d'eau.

On agite à température ambiante pendant 4 heures puis on ajoute  
5 50 ml d'eau glacée. La phase organique est lavée par 2 x 50 ml d'eau  
puis séchée sur sulfate de magnésium. Après évaporation et distil-  
lation, on obtient 38,1 g (73%) d' $\alpha$ -chloroéthoxycarbonyl imidazole  
Pt Eb : 80°C/66,6 Pa (0,5 mm Hg) sous forme d'un liquide incolore  
qui cristallise spontanément à température ambiante Pt F : 50°C

10



15

RMN  $H^1$  (60 MHz,  $CDCl_3$ , TMS)  $\int$ : 1,9 (d,  $CH_3$ )  
6,7 (q, OCH-Cl)  
7,05 ; 7,4 ; 8,2 (3 pseudo-  
singulets imidazole)

20

I R :  $\sqrt{C} = 0$  1770  $cm^{-1}$

b/ Réaction de 1'  $\alpha$ -chloroéthoxycarbonyl imidazole avec la pipéridine

On ajoute goutte à goutte une solution de 8,5 g (0,1 mole) de pipé-  
ridine dans 10 ml de THF à une solution d'  $\alpha$ -chloroéthoxycarbonyl-  
25 imidazole (8,75 g ; 0,05 mole) dans 50 ml de THF.

Cette solution est refroidie à +5°C pendant la durée de l'addition  
puis agitée à température ambiante.

On filtre le chlorhydrate de pipéridine formé puis on lave une fois  
à l'eau la phase organique.

30 Après séchage sur sulfate de magnésium et évaporation du solvant, on  
distille et on récupère ainsi 6,2 g (rendement : 70%) du produit  
attendu.

35

Pt Eb : 134°C/26,6 Pa (0,2 mm Hg)

Le liquide obtenu cristallise spontanément au réfrigérateur.

Pt F : 38°C

RMN H<sup>1</sup> : 1,5 ppm multiplet (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>  
 3,5 ppm multiplet CH<sub>2</sub> - N - CH<sub>2</sub>  
                   |  
                   C = O

5

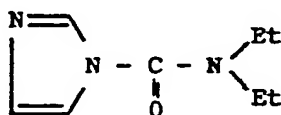
7,0 ppm }  
7,15 ppm } imidazole  
7,8 ppm }

10

I R :  $\sqrt{C} = 0 \quad 1690 \text{ cm}^{-1}$

### Exemple 26 - Préparation de la N,N-diéthyl imidazole carboxamide

15



On opère comme à l'exemple 25 b/ mais en remplaçant la pipéridine  
20 par la diéthylamine. On obtient 6,5 g de l'urée souhaitée (rendement 78%).

Pt Eb : 106°C/26,6 Pa (0,2 mm Hg)

25 Pt F : 41°C (litt. 38-43°C)

RMN  $H^1$  : 1,2 ppm (t,  $CH_3$ )  
 3,4 ppm (q,  $CH_2N$ )  
 7,0 ppm }  
 7,2 ppm } imidazole  
 7,8 ppm }

30

IR :  $\nu_C \approx 0$  1690  $\text{cm}^{-1}$

35

Exemple 27 - Préparation de méthyl-2 (méthylthio)-2 propanal  
O- [(méthylamino)carbonyl] oxime (ALDICARBE)

On ajoute successivement 50 ml de toluène et 6,65 g (0,05 mole) de 2-méthyl-2(méthylthio)propanal oxime à 5 ml de soude 10 N. On agite  
 5 quelques instants à température ambiante puis on enlève l'eau par distillation azéotropique. On refroidit ensuite dans un bain d'eau glacée et on ajoute goutte à goutte 7,15 g (0,05 mole) de chloroformiate de 1-chloroéthyle. On agite une heure à environ 10 - 15°C. Pour obtenir le carbonate de méthyl-2 (méthylthio)-2 propanal oxime et de  
 10 chloro-1 éthyle, on ajoute alors goutte à goutte 10 ml (environ 0,13 mole) de méthylamine aqueuse à 40 % et on agite encore une heure à la même température. On décante et on lave la phase organique avec 10 ml d'eau glacée. On sèche la phase organique sur sulfate de magnésium et on évapore à sec. On obtient 8,7 g de solide légèrement brun  
 15 Pt F = 82 - 90°C (70 % pur par HPLC) qui peut être purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice ou par cristallisation dans l'éther isopropylique (rendement 63 %, Pt F = 98 - 100°C).  
 $RMNH^1$  ( $CDCl_3$ , 60 MHz) 1,42 ppm (s, 6 H) 1,92 (s, 3 H) 2,92 (d, 3H) 7,54 (s, 1 H).

20

Exemple 28 - Synthèse de l'acide tertibutyloxycarbonyl-L-aspartique

A une solution d'acide L-aspartique 1,33 g (10 mmoles) dans le dioxanne aqueux (1 : 1 ; 30 ml) on ajoute 4,2 ml (30 mmoles) de triéthylamine et on agite jusqu'à dissolution (environ 10 min). On ajoute  
 25 alors 2,85 g (10 mmoles) de carbonate de tertibutyle et de tétrachloro-1,2,2,2 éthyle et on agite 6 heures à 20°C. On ajoute alors 50 ml d'eau et on extrait avec 2 x 20 ml d'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est acidifiée (pH 2-3) avec HCl N puis extraite avec 3 x 30 ml d'acétate d'éthyle. L'extrait est lavé avec une solution saturée de  
 30 NaCl, séché sur  $MgSO_4$  et évaporé. Le produit obtenu est cristallisé dans l'acétate d'éthyle et l'éther de pétrole. On obtient 1,4 g (rendement 60 %) de l'acide attendu.

Pt F	=	116 - 118°C	Pt F <sub>Litt</sub>	=	114 - 116°C
35 $[\alpha]_D^{20}$	=	- 5 (c 1,0 MeOH)	$[\alpha]_D^{20}$	=	- 6,2 (c 1,0 MeOH)
			D Litt		

Exemple 29 - Préparation du furfuryloxycarbonyl-glycinate d'éthyle

On ajoute 2,05 g (10 mmoles) du carbonate d' $\alpha$ -chloroéthyle et de furfuryle à une solution de 1,03 g (10 mmoles) de glycinate d'éthyle  
 5 dans 6 ml de THF et 4 ml d'une solution de carbonate de potassium 0,5 M maintenue entre 5 et 10°C. On laisse revenir à température ambiante et on agite 18 heures. On ajoute 50 ml d'eau saturée en NaCl et on extrait avec 3 fois 40 ml d'éther éthylique. On rassemble et on sèche les phases organiques sur sulfate de magnésium. Après élimina-  
 10 tion du solvant et distillation, on recueille 1,5 g (rendement 66%) du produit attendu.

Pt Eb : 144°C/40 Pa (0,3 mm Hg)

15 I R :  $\sqrt{C=O}$  1680  $\text{cm}^{-1}$   
 $\sqrt{NH}$  3280  $\text{cm}^{-1}$

RMN  $H^1$  ( $CDCl_3$ , TMS) : 1,3 ppm triplet  $CH_3$   
 3,95 ppm doublet  $N-CH_2-\overset{O}{\parallel}C$   
 20 4,2 ppm quadruplet  $CH_2 (CH_3)$   
 5,1 ppm singulet  $CH_2O - \overset{O}{\parallel}C - N$   
 5,2 ppm singulet large NH  
 6,4 ppm massif  $H-C=$   
 25 7,4 ppm massif  $H-C-\overset{O}{\parallel}$

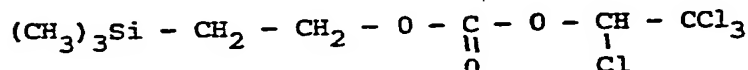
Exemple 30 - Préparation de la benzyloxycarbonyl-L-proline

A une solution de 1,15 g (10 mmoles) de L-proline dans 10 ml de  
 30 méthanol et 3 ml de  $K_2CO_3$  aqueux saturé, on ajoute à 5°C, 2,36 g (11 mmoles) de carbonate de benzyle et  $\alpha$ -chloroéthyle. Après 4 heures de réaction, on ajoute 50 ml d'eau et on lave avec 2 fois 10 ml d'éther éthylique. On acidifie à PH 2-3 avec HCl 6 N et on extrait à l'acétate d'éthyle.  
 35 Après évaporation des solvants et cristallisation dans le mélange acétate d'éthyle-éther de pétrole on obtient 2,2 g (rendement 88%)

de Z-(L)-Pro ;

Pt F : 75-76°C (Pt F<sub>Litt</sub> = 76-78°C)

Exemple 31 - Préparation du carbonate de tétrachloro-1,2,2,2 éthyle et 2-triméthyl silyléthyle.



- 10 On procède comme dans l'exemple 21 a). A partir de 5,91 g de triméthyl silyléthanol et 12,35 g de chloroformiate de tétrachloroéthyle on obtient 13,6 g (rendement 83%) de produit attendu ;

E = 92-94°C/6,6 Pa

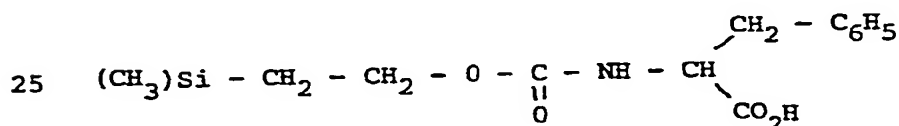
15

I R  $\sqrt{\text{CO}} = 1750 \text{ cm}^{-1}$

RMN H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>, TMS externe) = 0,1(s, CH<sub>3</sub>-Si) 1,1(t, CH<sub>2</sub>-Si)  
4,35(t, CH<sub>2</sub>-O) 6,7(s, CH-Cl)

20

Exemple 32 - Préparation de la triméthylsilyléthoxy carbonyl-(L)-phénylalanine



On dissout 0,83 g de L-phenylalanine (5 mmoles) dans le dioxanne aqueux (1:2 ; 12 ml) contenant 1,4 ml de triéthylamine (10 mmoles).

- 30 On refroidit à 0°C et on ajoute en une fois 1,8 g (5,5 mmoles) du carbonate précédent dissout dans 4 ml de dioxanne. Après 2 heures à 0°C on ajoute 20 ml d'eau et on extrait avec 2 fois 20 ml d'éther. On acidifie alors la phase aqueuse (PH-2-3) avec HCl 6N et on extrait avec 3 fois 50 ml d'acétate d'éthyle. On sèche sur MgSO<sub>4</sub> et on évapore. On obtient 1,4 g (rendement 100%) du produit attendu sous forme
- 35

d'une huile.

RMN  $H^1$  ( $CDCl_3$ , TMS) 0(s,  $CH_3-Si$ ) 0,9(t,  $CH_2-Si$ ) 3,0( $CH_2Ph$ )

5

4,0(t,  $O-CH_2-C-Si$ ) 4,5(m,  $CH - N$ ) 5,2(s, NH) 7,2(s, Ph) 8,7( $\overset{O}{\underset{CO_2}{C}}-OH$ )

10

On ajoute 2 ml de dicyclohexylamine à cette huile dissoute dans 5 ml d'éther et on recueille après cristallisation 1,93 g (rendement 78%) de sel de dicyclohexylammonium Pt F = 111-112°C.

15

20

25

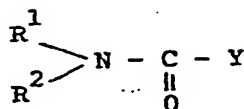
30

35

## Revendications

1. Procédé de préparation de dérivés de l'acide carbamique de formule :

5



dans laquelle  $R^1$ ,  $R^2$  identiques ou différents représentent :

- un atome d'hydrogène,
- 10 - un radical aliphatique ou araliphatique, linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, substitué ou non,
- un radical cycloaliphatique saturé ou insaturé, substitué ou non,
- un radical hétérocyclique saturé ou non, substitué ou non,

15 ou forment ensemble avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés un cycle substitué ou non, saturé ou non, qui peut comporter un ou plusieurs autres hétéroatomes et qui peut faire partie d'un système cyclique,

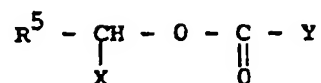
Y représente les groupes OR, SR,  $-N \begin{array}{l} \diagup R^3 \\ \diagdown R^4 \end{array}$  ou  $O - N = C \begin{array}{l} \diagup R^6 \\ \diagdown R^7 \end{array}$

20

dans lesquels R représente un radical aliphatique ou araliphatique, linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, substitué ou non, un reste cycloaliphatique saturé ou insaturé, substitué ou non, un reste aromatique substitué ou non,  $R^3$  et  $R^4$  identiques ou différents

- 25 représentent un atome d'hydrogène, un radical aliphatique, araliphatique, cycloaliphatique ou hétérocyclique, saturé ou non, substitué ou non, un radical aromatique substitué ou non, ou forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés, un hétérocycle, pouvant comporter un ou plusieurs autres hétéroatomes, substitué ou non,
- 30 saturé ou non et  $R^6$  et  $R^7$  identiques ou différents représentent un radical aliphatique ou cycloaliphatique, linéaire ou ramifié, substitué ou non, saturé ou non, ou représentent mais pas en même temps, un atome d'hydrogène, un radical alkylthio, un radical alkyloxy, caractérisé en ce que l'on fait réagir en présence d'un accepteur
- 35 d'acide halohydrigue, à une température comprise entre  $-5^\circ$  et  $150^\circ$ , un composé aminé hydrogéné de formule :

$\text{NH} \begin{cases} \text{R}^1 \\ \text{R}^2 \end{cases}$  avec un dérivé  $\alpha$ -halogéné de l'acide carbonique de formule :



5 dans lesquelles  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  et Y ont les significations précédentes, X représente un atome de fluor, chlore ou brome et  $\text{R}^5$  représente un atome d'hydrogène, un reste aliphatique, araliphatique ou cycloaliphatique, saturé ou insaturé, substitué ou non, un reste aromatique substitué ou non.

10

2. Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que X représente un atome de chlore.

15 3. Procédé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que le radical  $\text{R}^5$  est un radical aliphatique comportant 1 à 4 atomes de carbone substitué ou non par des atomes d'halogène.

20 4. Procédé selon la revendication 1, 2 ou 3 caractérisé en ce que le radical R est un radical aliphatique comportant de 1 à 12 atomes de carbone, un radical furfuryle, benzyle, phényle, substitué ou non, et les radicaux  $\text{R}^3$  et  $\text{R}^4$  représentent un atome d'hydrogène, le radical méthyle, ou forment ensemble avec l'atome d'azote un cycle imidazolyle.

25 5. Procédé selon la revendication 1, 2 ou 3, caractérisé en ce que R est un des groupes protecteurs de la fonction amine des aminoacides, habituellement utilisé dans la synthèse peptidique.

30 6. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisé en ce que  $\text{R}^6$  et  $\text{R}^7$ , identiques ou différents, représentent un radical aliphatique en  $\text{C}_1$  à  $\text{C}_{12}$  ou cycloaliphatique pouvant comporter 30 atomes de carbone, substitué ou non par des groupes comportant du soufre et, pas tous les deux en même temps, un atome d'hydrogène, un radical méthylthio.

7. Procédé selon la revendication 4, 5 ou 6, caractérisé en ce que le dérivé  $\alpha$ -halogéné est le carbonate d'  $\alpha$ -chloroéthyle et d'éthyle ou de tertiobutyle, de furfuryle, de benzyle, de phényle ou de 2,3-dihydro-2,2 diméthyl-7 benzofuranyle, le carbonate de tétrachloro-  
5 1,2,2,2 éthyle et de tertiobutyle, le thiocarbonate d'  $\alpha$ -chloro-éthyle et de S-éthyle, 1'  $\alpha$ -chloroéthoxyimidazole, le N-méthylcarbamate de tétrachloro-1,2,2,2 éthyle, le carbonate de tétrachloro-1,2,2, 2 éthyle et de 2-triméthylsilyléthyle, le carbonate d'  $\alpha$ -chloroéthyle et de méthyl-2(méthylthio)2 propanaloxime.
- 10 8. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisé en ce que les radicaux  $R^1$  et  $R^2$  du composé aminé, identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène, un radical aliphatique comportant de 1 à 20 atomes de carbone, cycloaliphatique  
15 ou araliphatique comportant jusqu'à 50 atomes de carbone, ou forment ensemble avec l'atome d'azote un cycle piperidino, morpholino, imidazolyle, le radical ou le cycle étant substitué ou non par des groupes acide, alcool, ester, éther, mercapto, amino.
- 20 9. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que  $R^1$  et  $R^2$  sont les radicaux habituels des acides aminés naturels ou synthétiques.
- 25 10. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'amine est la méthylamine, la diéthylamine, la di n-butylamine, l'isobutylamine, la n-octylamine, l'éthanolamine, la benzylamine, l'imidazole, l'hexaméthylène-imine, la morpholine, la diéthanolamine, la N-méthyl N-benzylamine, la pipéridine, la L-phénylalanine, la L-proline, la glycine, la L-tyrosine, la L-serine,  
30 l'acide L-aspartique, le glycinate d'éthyle, la phénylglycine, la proline.
- 35 11. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisé en ce que la réaction est effectuée en présence d'un ou de plusieurs solvants inertes vis-à-vis des réactifs.

35

12. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisé en ce que les solvants sont choisis parmi les solvants aliphatiques chlorés, les éthers cycliques ou non, les alcools, l'acétone, la pyridine, l'acétonitrile ou le diméthylformamide.

5

13. Procédé selon les revendications 11 ou 12 caractérisé en ce que le milieu solvant contient de l'eau.

10

14. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisé en ce que l'accepteur d'acide est une base organique ou minérale.

15

15. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisé en ce que l'accepteur d'acide est l'hydroxyde de sodium ou de potassium, le sulfite de sodium, le carbonate ou bicarbonate de sodium ou de potassium, l'oxyde de magnésium, une amine tertiaire ou l'amine de départ de formule  $\begin{matrix} R^1 \\ R^2 \end{matrix} > NH$ ,  $R^1$  et  $R^2$  ayant les significations précédentes.

20

16. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisé en ce que l'amine tertiaire est la triéthylamine, la pyridine, ou la N,N-diméthylaniline.

25

30

35



Office européen  
des brevets

# RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

0155862

Numéro de la demande

EP 85 40 0252

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Categorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl.4)
D, A	US-A-3 763 217 (W.F. BRILL) * En entier *	1-16	C 07 C 125/065 C 07 D 295/20
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.4)
			C 07 C 125/00 C 07 D 295/00
Le présent rapport de recherche a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche LA HAYE		Date d'achèvement de la recherche 25-04-1985	Examineur GAUTIER R.H.A.
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES			
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	

OEI Form 1503 03 82

